

Особливості ехографічних та доплерометричних показників при спонтанній вагітності монохоріальною біамніотичною двійнею

А.В. Ткаченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: визначення та аналіз ехографічних та доплерометричних показників при вагітності монохоріальною біамніотичною двійнею.

Матеріали та методи. Обстежено 198 вагітних у віці 18–38 років, котрих було розподілено на три клінічні групи. До I (контрольної) клінічної групи увійшли 65 (32,8%) вагітних з неускладненим перебігом одноплідної вагітності (ОВ); до II клінічної групи було включено 60 (30,3%) пацієнток з біхоріальними біамніотичними двійнями (БХБА); до III клінічної групи увійшли 73 (36,9%) жінки з вагітністю монохоріальними біамніотичними двійнями (МХБА). З метою з'ясування диференційно-діагностичних критеріїв та більш детального оцінювання патогенетичних факторів розвитку синдрому близнюкового перетікання (СБП) у III клінічній групі було виділено дві підгрупи: III-A підгрупа, до якої потрапили 21 (28,8%) вагітна з МХБА двійнями та ознаками СБП, та III-B підгрупа, до якої увійшли 52 (71,2%) вагітні з МХБА двійнями та відсутністю ознак СБП.

Результати. Діагноз МХБА двійні встановлено під час ультразвукового дослідження у термінах 6–8 тиж гестації у 56 (76,7%), після 8 тиж – у 17 (23,3%) пацієнток. Комплекс патологічних проявів, виявлений під час УЗД (поєднання полігідрамніона в одного з плодів з маловоддям іншого, дискордантний розвиток плодів (ДРП) понад 20%, відсутність візуалізації сечового міхура у плода-реципієнта та/або наявність великого за об'ємом сечового міхура у плода-донора, зменшення рухової активності у меншого плода, характерні зміни при доплерометрії у плодово-плацентарних і плодових судинах, ознаки анемії у меншого плода та ін.), дозволив встановити діагноз СБП антенатально у 21 (28,8%) пацієнтки з III клінічної групи, серед них в 11 (52,4%) діагностували I стадію СБП (за класифікацією R. Quintero et al.), у 8 (38,1%) – II стадію СБП.

У 2 (9,5%) пацієнток у II триместрі вагітності виявлено тяжкі форми швидко прогресуючого СБП з ознаками зростаючої секвенції мало- та блатоводдя, прогресивного погіршення доплерометричних показників в артеріях пуповини обох плодів, зі зростанням пікової швидкості кровотоку у середньомозковій артерії плодів-донорів, асцит у плодів-реципієнтів. У цих вагітних було здійснено спробу лазерної коагуляції судинних анастомозів у плаценті під УЗ-навігаційним контролем у термінах 16(+5) і 18(+3) тижнів гестації. Однак вагітність закінчилась передчасними пологамі у термінах 24(+2) і 25(+4) тижнів та супроводжувалась внутрішньоутробною загибеллю одного – меншого – плода (в 1 випадку) та ранньою неонатальною загибеллю більшого плода (в іншому випадку).

При МХБА двійнях, не обтяжених СБП, середні значення антропометричних параметрів обох плодів достовірно не відрізнялись. Водночас, за наявності СБП біометричні показники плода-донора були ймовірно меншими щодо плода А (цієї самої підгрупи), так і при порівнянні з аналогічними анатомічними показниками плодів у вагітних III-B підгрупи. Це наочно підтверджує ймовірність впливу прогресуючого СБП на темпи росту плодів та збільшення ризику ЗРП і хронічного дистресу (особливо у плодів-донорів).

Заключення. Комплексне ультразвукове та доплерометричне оцінювання матково-плацентарно-плодового кровотоку при багатоплідній вагітності є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків. Прогностично несприятливими щодо розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, пов'язаних з формуванням ЗРП і ДРП при МХБА двійнях, є раннє виявлення зниження діастолічного компонента кровотоку, достовірне зростання СДВ, Ш та ІР в артеріях пуповини та аорті плодів у динаміці II і III триместрів ($p < 0,05$).

Поєднання значного підвищення периферійного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляється порушеннями гемодинамічних показників у середньомозковій артерії плодів, є характерним у разі розвитку СБП у плодів з МХБА двійнею.

Ключові слова: монохоріальна біамніотична двійня, синдром близнюкового перетікання, дискордантний розвиток плодів, синдром затримки розвитку плода, доплерометрія, матково-плацентарний кровотік.

Features of echographic and Doppler indicators in spontaneous pregnancy for monochorionic biamniotic twins

A. V. Tkachenko

Purpose of the study: determination and analysis of echographic and Doppler indicators during pregnancy with monochorionic biamniotic twins.

Materials and methods. The study involved 198 pregnant women aged 18–38 years, who were divided into three clinical groups. The I (control) clinical group included 65 (32.8%) pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy (OB); the II clinical group included 60 (30.3%) patients with bichorionic biamniotic twins (BHBA); Clinical group III included 73 (36.9%) women with pregnancy with monochorionic biamniotic twins (MCBA). In order to elucidate the differential diagnostic criteria and more detailed assessment of the pathogenetic factors of the development of twin overflow syndrome (SBP) in the III clinical group, two subgroups were identified: III-A subgroup, which included 21 (28.8%) pregnant women with MCBA with twins and signs SBP, and III-B subgroup, which included 52 (71.2%) pregnant women with MCBA twins and no signs of SBP.

Results. The diagnosis of MCBA of twins was established by ultrasound examination at 6–8 weeks of gestation in 56 (76.7%) patients, after 8 weeks - in 17 (23.3%) patients. A complex of pathological manifestations detected during an ultrasound scan (a combination of polyhydramnios in one of the fetuses with oligohydramnios in the other, discordant fetal development (DRP) of more than 20%, no visualization of the bladder in the recipient fetus and / or the presence of a large bladder in the fetus - donor, a decrease in motor activity in a smaller fetus, characteristic changes in Doppler measurements in the fetal-placental and fetal vessels, signs of anemia in a smaller fetus, etc.), made it possible to diagnose SBP antenatally in 21 (28.8%) patients from the III clinical group, among them, 11 (52.4%) were diagnosed with stage I SBP (according to the classification of R. Quintero et al.), 8 (38.1%) - stage II SBP. In 2 (9.5%) patients in the II trimester of pregnancy, severe forms of rapidly progressing SBP with signs of a growing sequence of low and polyhydramnios, progressive deterioration of Doppler parameters in the umbilical cord arteries of both fetuses, with an increase in the peak blood flow velocity in the middle cerebral artery of donor fetuses were revealed. ascites in recipient fetuses. In these pregnant women, an attempt was made to perform laser coagulation of vascular anastomoses in the placenta under ultrasound navigation control at 16 (+5) and 18 (+3) weeks of gestation. However, pregnancy ended in premature birth at 24 (2) and 25 (+4) weeks and was accompanied by intrauterine death of one smaller fetus (in 1 case) and early neonatal death of a large fetus (in another case).

With MCBA twins not burdened with SBP, the mean values of anthropometric parameters of both fetuses did not differ significantly. At the same time, in the presence of SBP, the biometric indicators of the donor fetus were probably lower relative to fetus A (this same subgroup), and when compared with similar anatomical indicators of fetuses in pregnant women of III-B subgroup. This clearly confirms the likelihood of the effect of progressive SBP on fetal growth rates and an increased risk of IGR and chronic distress (especially in donor fetuses).

Conclusion. Complex ultrasound and Doppler assessment of uteroplacental-fetal blood flow in multiple pregnancies is an objective tool that allows to establish prognostic and diagnostic criteria for the development of obstetric complications, fetal disorders and perinatal outcomes. Prognostically unfavorable for the development of obstetric and perinatal complications associated with the formation of IGR and DRP in MCBA twins are early detection of a decrease in the diastolic component of blood flow, a significant increase in ADV, PI and IR in the umbilical cord arteries and aorta of fetuses in the dynamics of the II and III trimesters ($p < 0,05$).

The combination of an increase in peripheral vascular resistance with the centralization of blood circulation is manifested by violations of hemodynamic parameters in the middle cerebral artery of the fetus, which is typical in the case of the development of SBP in fetuses with MCBA of twins.

Keywords: monochorionic biamniotic twins, twin overflow syndrome, discordant fetal development, fetal growth retardation syndrome, dopplerometry, uteroplacental blood flow.

Особенности эхографических и доплерометрических показателей при спонтанной беременности монохориальной биамниотической двойней

А.В. Ткаченко

Цель исследования: определение и анализ эхографических и доплерометрических показателей при беременности монохориальной биамниотической двойней.

Материалы и методы. Обследованы 198 беременных в возрасте 18–38 лет, которые были распределены на три клинические группы. В I (контрольную) клиническую группу вошли 65 (32,8%) беременных с неосложненным течением одноплодной беременности (ОБ); во II клиническую группу были включены 60 (30,3%) пациенток с бихориальными биамниотическими двойнями (БХБА); в III клиническую группу вошли 73 (36,9%) женщины с беременностью монохориальными биамниотическими двойнями (МХБА). С целью выяснения дифференциально-диагностических критериев и более детального оценивания патогенетических факторов развития синдрома близнецового перетекания (СБП) в III клинической группе было выделено две подгруппы: III-A подгруппа, в которую вошли 21 (28,8%) беременная с МХБА двойнями и признаками СБП, и III-B подгруппа, в которую вошли 52 (71,2%) беременные с МХБА двойнями и отсутствием признаков СБП.

Результаты. Диагноз МХБА двойни установлен при ультразвуковом исследовании в сроке 6–8 нед гестации у 56 (76,7%), после 8 нед – у 17 (23,3%) пациенток. Комплекс патологических проявлений, обнаруженный во время проведения УЗИ (сочетание полигидрамниона у одного из плодов с маловодием другого, дискордантным развитием плодов (ДРП) более 20%, отсутствие визуализации мочевого пузыря у плода-реципиента и/или наличие большого по объему мочевого пузыря у плода-донора, уменьшение двигательной активности у меньшего плода, характерные изменения при доплерометрии в плодно-плацентарных и плодных сосудах, признаки анемии у меньшего плода и др.), позволил установить диагноз СБП антенатально у 21 (28,8%) пациентки из III клинической группы, среди них у 11 (52,4%) диагностировали I стадию СБП (по классификации R. Quintero et al.), у 8 (38,1%) – II стадию СБП.

У 2 (9,5%) пациенток во II триместре беременности выявлены тяжелые формы быстро прогрессирующего СБП с признаками растущей секвенции мало- и многоводия, прогрессивного ухудшения доплерометрических показателей в артериях пуповины обоих плодов, с повышением пиковой скорости кровотока в среднемозговой артерии плодов-доноров, асцита у плодов-реципиентов. У этих беременных была предпринята попытка проведения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов в плаценте под УЗ-навигационным контролем в сроках 16(+5) и 18(+3) недель гестации. Однако беременность закончилась преждевременными родами в сроках 24(2) и 25(+4) недель и сопровождалась внутриутробной гибелью одного – меньшего – плода (в 1 случае) и ранней неонатальной гибелью большого плода (в другом случае).

При МХБА двойнях, не обремененных СБП, средние значения антропометрических параметров обоих плодов достоверно не отличались. В то же время при наличии СБП биометрические показатели плода-донора были вероятно меньшими относительно плода А (этой самой подгруппы), так и при сравнении с аналогичными анатомическими показателями плодов у беременных III-B подгруппы. Это наглядно подтверждает вероятность влияния прогрессирующего СБП на темпы роста плодов и увеличение риска ЗРП и хронического дистресса (особенно у плодов-доноров).

Заключение. Комплексное ультразвуковое и доплерометрическое оценивание маточно-плацентарно-плодного кровотока при многоплодной беременности является объективным инструментом, позволяющим установить прогностические и диагностические критерии развития акушерских осложнений, нарушений состояния плода и перинатальных исходов. Прогностически неблагоприятными по развитию акушерских и перинатальных осложнений, связанных с формированием ЗРП и ДРП при МХБА двойнях, являются раннее выявление снижения диастолического компонента кровотока, достоверный рост СДВ, ПИ и ИР в артериях пуповины и аорте плодов в динамике II и III триместров ($p < 0,05$). Сочетание повышения периферического сосудистого сопротивления с централизацией кровообращения проявляется нарушениями гемодинамических показателей в среднемозговой артерии плодов, характерно в случае развития СБП у плодов из МХБА двоен.

Ключевые слова: монохориальная биамниотическая двойня, синдром близнецового перетекания, дискордантное развитие плодов, синдром задержки развития плода, доплерометрия, маточно-плацентарный кровоток.

Вагітність та пологи двійнею ще з давніх часів представляють науковий і практичний інтерес. Особлива увага цій проблемі приділяється в останні 25–30 років у зв'язку зі збільшенням кількості багатоплідних вагітностей (БВ) у світі. Це зумовлено цілою низкою факторів, у тому числі ятрогенного та антропогенного генезу, підвищенням репродуктивного віку жінок, поширенням застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та гормональних препаратів, використанням широкого кола засобів, які прискорюють ріст рослин і тварин у сільському господарстві, загальною забрудненістю навколишнього середовища тощо [1–4].

Загальновідомо, що БВ і, зокрема, вагітність двійнею належать до вагітностей високого ризику, супроводжуються значним числом ускладнень під час гестації, пологів і у післяпологовий період, що саме і зумовлює ставлення до феномену багатоплідності як до однієї з форм патології репродуктивної функції людини та біології людства як виду. У жінок з двійнями вагітність частіше ускладнюється анемією, пре-еклампсією, запальними процесами сечовивідної системи. У

них спостерігається великий відсоток передчасних пологів, висока перинатальна смертність і дитяча захворюваність, збільшується питома вага розроджень шляхом кесарева розтину у різні гестаційні терміни, а також підвищується ризик ранньої і відтермінованої інвалідності дітей.

Така вагітність часто характеризується дискордантними станами плодів, зокрема у формі затримки росту одного або обох плодів, синдрому близнюкового перетікання (фето-фетального трансфузійного синдрому), анемії-поліцитемії, зворотної артеріальної перфузії, внутрішньоутробної загибелі одного або обох плодів та іншими «специфічними» ускладненнями, властивими лише для БВ [4–9].

У сучасній літературі зустрічаються подекуди суперечливі дані про особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу залежно від причин і характеру багатоплідності, статі плодів, наявності чи відсутності преградної підготовки, похідного стану материнського організму, алгоритму антенатального ведення і, як наслідок, обрання не завжди обґрунтованих термінів і методів розродження та по-

казань до них. Особливо важливого значення у цьому зв'язку набуває розроблення і впровадження сучасних технологій оцінювання й об'єктивізації матково-плацентарно-плодових взаємостосунків із використанням сучасних доплерометричних, радіоімуннологічних, біохімічних методів дослідження.

Так само, на жаль, недостатньо розроблені методи оцінювання стану плодів, моніторингу за їхнім внутрішньоутробним розвитком та прогнозування подальших перинатальних наслідків, а також обрання раціональних термінів та методів розродження у вагітних із різними формами багатоплідності [9–16].

Усе вище наведене, а також збільшення кількості випадків багатоплідності в Україні, диктує необхідність переоцінки існуючих факторів акушерського та перинатального ризику, пошуку нових прогностичних критеріїв і зумовлює доцільність вироблення диференційованих та індивідуально спрямованих підходів до тактики ведення таких вагітних, аналізу й оцінювання їхньої ефективності, а також профілактики найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень, ранній їхній діагностиці, своєчасному та раціональному лікуванню.

Мета дослідження: вивчення та аналіз ехографічних та доплерометричних показників при вагітності монохоріальною біамніотичною (МХБА) двійнею.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети та реалізації завдань дослідження обстежено 198 вагітних у віці 18–38 років, котрих було розподілено на три клінічні групи.

До I (контрольної) клінічної групи увійшли 65 вагітних (32,8%) з неускладненим перебігом одноплідної вагітності (ОВ).

До II клінічної групи було включено 60 пацієнок (30,3%) з біхоріальними біамніотичними двійнями (БХБА).

До III клінічної групи увійшли 73 (36,9%) жінки з вагітністю МХБА двійнями.

З метою з'ясування диференційно-діагностичних критеріїв та більш детального оцінювання патогенетичних факторів розвитку синдрому близнюкового перетікання (СБП) у III клінічній групі було виділено дві підгрупи:

III-A підгрупа, до якої потрапила 21 (28,8%) вагітна з МХБА двійнями та ознаками СБП,

III-B підгрупа, до якої увійшли 52 (71,2%) вагітні з МХБА двійнями та відсутністю ознак СБП.

Усі пацієнтки були обстежені і спостерігались у динаміці у I (8–13 тиж), II (16–28 тиж) і III (30–36 тиж) триместрах вагітності. Терміни обстеження було обрано з урахуванням наявних даних щодо критичних періодів при формуванні гемохоріального типу плацентазії. Зокрема можливих судинних уражень на тлі росту та диференціювання внутрішньо-плацентарних судин плодів (феталізація плаценти), інвазії цитотрофобласта у спіральні артерії, формування та вдосконалення поверхневих структур синцитіотрофобласта.

У період з 18-го по 24-й тиждень зазвичай відзначається стабілізація матково-плацентарної гемодинаміки, уповільнення темпів росту матки, деяке зниження активності компенсаторно-приспосовувальних реакцій організму вагітної, зменшення активності материнської імунної системи при фізіологічному перебігу вагітності у соматично здорових жінок. Період з 28-го по 36-й тиждень обрано із урахуванням даних, що саме на цих термінах гестації найчастіше відбувається маніфестація клінічних ознак плацентарної недостатності, які потрібно вчасно виявити та оцінити з метою подальшого прогнозування перебігу вагітності та моніторингу за станом плода/плодів.

Методи оцінювання функціонального стану системи мати–плацента–плід: доплерометрію плацентарного та плодового кровообігу виконували на апараті складного сканування «Алока SSD-650» (Японія), обладнаному дуплексним імпульсним блоком «Doppler-300» та датчиком з частотою 7 МГц

і частотним фільтром 100–150 Гц, при куті сканування 60°, визначали «кутнезалежні» індекси. Пульсаційний індекс (ПІ) підраховували за формулою $PI = (C-D)/M$ (R.Gosliug, D.King), а індекс резистентності (ІР) – за методикою L.Pourcelot та співавторів: $IP = (C-D)/C$, де «С» – максимальна систолічна швидкість кровообігу, «Д» – кінцева діастолічна швидкість кровообігу, а «М» – середня швидкість кровообігу.

Дослідження, починаючи з 28 тиж, проводили у положенні вагітної на боці для профілактики синдрому нижньої порожнистої вени у період апное і рухового спокою плода. Допплерометрію маткових артерій здійснювали при поперечному скануванні у нижньоматковому сегменті, судин пуповини – у відносному наближенні до пупкового кільця. Під час оцінювання мозкового кровообігу виводили середню мозкову артерію при поперечному скануванні головки плода на рівні ніжок мозку та перехрестя зорових нервів у проксимальному відділі. Допплерометричні дослідження виконували у стандартних умовах у період апное і рухового спокою плода.

Отримані під час дослідження показники вносили до комп'ютерної бази даних та обробляли у програмі Microsoft Excel 2010 з використанням прикладних програм описової статистики. Для порівняння вибірок з нормальним розподілом використовували критерій Стьюдента (t) і парний критерій Стьюдента (t2), а для інших вибірок використовували тести Вількосона (критерій W), Манна–Уїтні (критерій T), Фрідмана. Для визначення кореляційних залежностей між показниками застосовували методи Спірмена (R) і Пірсона (r).

Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою нівелювання можливого впливу на досліджувані показники похідних розладів репродуктивної системи, дії гормональних препаратів та методик допоміжних репродуктивних технологій у дане дослідження до III групи були включені лише жінки зі спонтанними МХБА двійнями. У 42 (57,5%) з 73 пацієнок анамнестично встановлено наявність багатоплідності по жіночій лінії (мати, бабуся, тітка, сестра), що є суттєво вищим показником, ніж зазначається у середньому при БВ. Вік вагітних коливався від 18 до 35 (і більше) років і в середньому становив $29,2 \pm 2,5$ року. При цьому 46 (63,0%) жінок серед вагітних III групи були у віці 26–35 (і більше) років і лише 27 (37,0%) знаходились у віковій групі 18–25 років.

Соціальне розподілення обстежених вагітних було наступним: 16 (21,9%) жінок зазначали при опитуванні, що вони ніде не працюють або є домогосподарками, 18 (24,6%) – вчилися або були службовцями, 39 (53,4%) – працювали із помірним фізичним навантаженням (співробітниця промислових підприємств та малих виробництв, продавці, сільгоспробітники та ін.). Першороділлі становили 76,7% (56 жінок), а повторнороділлі – 23,3% (17 жінок).

Серед усіх пацієнок III групи у 63 (86,3%) вагітність перебігала із різними формами ускладнень: легкий і помірний перебіг раннього гестозу, що не потребував госпіталізації та медикаментозного лікування, фіксували у 12 (16,4%) вагітних; загрозу переривання у ранні гестаційні терміни (мажучі кров'янисті виділення зі статевих шляхів, часткове відшарування плідного яйця та/або хоріона, больовий синдром) відзначали у 14 (19,2%) вагітних; легку та середнього ступеня прееклампсію діагностували у 9 (12,3%) пацієнок, при цьому у 8,2% випадків реєстрували легку (6 жінок), а у 4,1% – прееклампсію середнього ступеня тяжкості (3 вагітні).

Досить часто перебіг вагітності у жінок зі спонтанними МХБА двійнями ускладнювався проявами гестаційної анемії – 13,7% (10 пацієнок), що вперше виявляли найчастіше у II (50,0%) та I триместрі (30,0%), ніж наприкінці вагітності (10,0%).

У 49 (67,1%) вагітних III клінічної групи в анамнезі були гінекологічні захворювання, зокрема:

у 6 (8,2%) – хронічні запальні захворювання статевих органів (сальпігоофорит, цервіцит, вагініт),

у 5 (6,8%) – патологічні процеси шийки матки (дисплазія циліндричного та/або багатоярарового плоского епітелію легкого і середнього ступеня, CINI–CINII),

у 4 (5,5%) – різні форми ендометріозу (I–II стадії за гASRM),

у 3 (4,1%) випадках фіксували аномалії розвитку матки у формі неповної перетинки, дворогої та сідлоподібної матки,

6 (8,2%) пацієнток до настання вагітності скаржились на первинну безплідність,

9 (12,3%) мали досвід використання комбінованих оральних контрацептивів (від 3 міс до 6 років).

Серед соматичної патології в анамнезі обстеженої групи вагітних переважали: хронічні захворювання ЛОР-органів та системи органів дихання – 46,6% (31 пацієнтка), хвороби органів системи кровообігу – 30,1% (22 пацієнтки), запальні захворювання сечовидільної системи (гострий та хронічний пієлонефрит, цистит) – 15,1% (11 жінок). Сорок (54,8%) вагітних з III групи мали в анамнезі перенесені дитячі інфекційні хвороби, 11 (15,1%) – залізодефіцитну анемію, 7 (9,6%) – патологію ендокринної системи (гіпо- та гіпертиреоз, аутоімунний тиреоїдит) та ін.

Вагітність в усіх пацієнток III клінічної групи закінчилась передчасними пологамі у різних термінах. При цьому у 28–32 тиж народили 36 вагітних, а у 33–36 тиж – 37 жінок, що становило 49,3% та 50,7% відповідно від загальної кількості МХБА двійнь, які знаходились під спостереженням. У 39,7% (29 пацієнток) випадків пологи відбулися через природні статеві шляхи у термінах гестації 33–36 тиж; у 44 (60,3%) жінок розродження відбулось шляхом операції кесарева розтину за різними показаннями: у плановому порядку були прооперовані 37 (50,6%) вагітних, у 7 (9,7%) випадках було виконано ургентний кесарів розтин (I і II категорії, група 8, згідно з критеріями M. Robson у модифікації D. Farine, D. Shepherd).

Серед показань до оперативного розродження у 12 (16,4%) випадках фіксували сідничне передлежання плода А при головному передлежанні плода Б, дистрес одного або обох плодів у вагітних із СБП як на тлі дискордантного розвитку плодів (ДРП), так і без нього – у 10 (13,6%) вагітних; передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при незрілій шийці матки – у 5 (6,8%) випадках; рубець на матці після попереднього кесарева розтину – у 9 (12,3%) та аномалії пологової діяльності (слабкість, дискоординація) – у 8 (10,9%) пацієнток.

Серед вагітних, які народили природним шляхом, в усіх випадках плід А народився у головному передлежанні, у 25 випадках плід Б також народився у головному передлежанні (34,2% від загальної кількості вагітних з III групи та 86,2% випадків вагінальних пологів серед жінок з МХБА двійнями). Пологи плодом Б у сідничному передлежанні фіксували у 4 вагітних, що становило 5,5% МХБА двійнь та 13,8% від усіх розроджених природним шляхом. У цілому у III клінічній групі кількість ускладнень під час пологів суттєво перевищувала відповідні показники у II і I (контрольній) групах, що відповідно призводило до підвищення частоти оперативного розродження.

З метою дослідження та оцінювання стану фетоплацентарного комплексу виконували ультразвукову фетометрію та доплерометрію кровотоку у судинах системи мати–плацента–плоди у динаміці.

Діагноз МХБА двійні встановлено при ультразвуковому дослідженні у термінах 6–8 тиж вагітності у 56 (76,7%), після 8 тиж – у 17 (23,3%) пацієнток. У якості ранніх соно-

графічних критеріїв хоріальності використовували: кількість плідних яєць у порожнині матки, число ембріонів у плідному яйці, локалізацію та розміри жовточних мішечків тощо. В усіх випадках виконували ультразвукове дослідження та біохімічний скринінг з розрахунком ризику виникнення анеуплоїдії у 11–13(+6) тижнів вагітності (відповідно до рекомендацій FMF). У ці самі терміни додатково вивчали товщину та особливості відходження міжамніотичної мембрани, локалізацію хоріона/хоріонів, остаточно підтверджували хоріальність двійні, встановлювали діагноз МХБА двійні та повідомляли пацієнткам про наявні особливості їхньої вагітності, можливі ризики та ускладнення. Серед вагітних III групи «Т-ознаку» (T-sign) реєстрували у 68 (93,2%) випадках, у 5 (6,8%) випадках визначали «негативну λ-ознаку» (negative or false positive λ-sign). Товщина міжамніотичної перетинки коливалась у межах 0,8–1,8 мм, що було додатковою ознакою на підтвердження монохоріального типу розвитку двійні.

Вагітних з МХБА двійнями, які входили до III клінічної групи, спостерігали у динаміці гестації згідно з гайдлайном Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великої Британії (Monochorionic Twin Pregnancy, Management-Green-top Guideline № 51 від 16.11.2016 р.) та Наказу МОЗ України № 205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» (від 06.05.2015 р.). Усі вони зокрема підлягали обов'язковому УЗД-обстеженню в 11–13(+6) тижнів, 20–22 тиж та 32–34 тиж вагітності. У другій половині гестації усіх пацієнток III групи було розподілено на дві підгрупи залежно від наявності або відсутності клінічних ознак СБП.

Нормальну кількість навколоплідної рідини (спираючись на показники максимальної вертикальної кишені – МВК) в обох плодів виявлено у зазначені терміни у 39 (53,4%) пацієнток. Полігідрамніон в одного або обох плодів виявлений у 22 (30,1%) вагітних III групи, при цьому багатоводдя в обох плодів діагностовано у 2 (2,7%) випадках, полігідрамніон в одного з плодів при нормальних показниках МВК у другого плода спостерігалось у 4,1% (3 вагітні) випадків, а олігогідрамніон в одного з плодів при фізіологічній кількості навколоплідної рідини в іншого близнюка – у 9,6% (7 вагітних). Поєднання маловоддя в одного плода з багатоводдям в іншого виявлено у 17 (23,3%) вагітних, у 5 (6,8%) випадках фіксували зменшення МВК нижче порогових значень в обох плодів.

Серед вагітних III групи переважала локалізація МХ плаценти по передній і боковій стінках матки – 60,3% (44 жінки), у 39,7% (29) випадків плацента була розташована по задній стінці та біля дна матки. Результати ультразвукової плацентометрії продемонстрували невідповідність очікуваним нормативним параметрам у 45 (61,6%) пацієнток, при цьому: у 13 (28,9%) спостереженнях плацента була тонше норми, у 16 (35,6%) – товстіше, а у 16 (35,5%) випадках її ехогенність і ступінь зрілості не відповідали гестаційному терміну. Шість (46,2%) пацієнток з плацентою тонше норми розроджені шляхом планового кесарева розтину, а у 7 (53,8%) з них відбулись спонтанні вагінальні пологи. З 26 новонароджених від цих 13 матерів 15 (53,8%) виписані додому у задовільному стані на 6–8-у добу після народження, в одному (3,8%) випадку фіксували неонатальну загибель (пневмонія, менінгоенцефаліт), в іншому випадку (7,7%) відбулась антенатальна загибель обох плодів у терміні 27–28 тиж гестації, 8 (30,8%) новонароджених переведені на другий етап виходжування.

Серед вагітних з потовщеною плацентою оперативне розродження проведено у 7 (43,8%) пацієнток, а у 9 (56,4%) відбулись вагінальні пологи. Виписані додому на 5–7-у добу 16 (50%) новонароджених, 16 (50%) – переведені на другий етап постнатального догляду. З 16 вагітних, у яких при УЗД було виявлено невідповідність ступеня «зрілості» плаценти

Середні біометричні показники плодів у жінок III клінічної групи у термінах 22–26 тиж

Показник	III клінічна група, n=73			
	Вагітність, ускладнена СБП (III-A), n=21		Вагітність без ознак СБП (III-B), n=52	
	Плід А	Плід Б	Плід А	Плід Б
БПД	65,8±1,5	62,1±1,2*	64,8±1,3	63,9±1,2
ДС	47,7±1,7	44,3±1,3*	46,3±1,4	47,1±1,5
ОГ	230,6±5,6	219±5,6*	230,4±5,3	229,3±5,0
ОЖ	195,7±2,2	190,1±2,3*	198,5±5,7	197±5,3

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з плодом А з III-Б підгрупи та з показниками плодів Б з III-A підгрупи.

гестаційному віку, у 10 (62,5%) випадках виконаний кесарів розтин, 6 (37,5%) жінок народили через природні статеві шляхи. Виписані додому на 8–14-у добу 10 (31,3%) новонароджених, у 2 (6,3%) випадках відбулась внутрішньоутробна загибель одного з плодів (ВЗОП), в 1 випадку – антенатальна загибель обох плодів на 31-у тижні вагітності, 3 (8,3%) дитини загинули в неонатальний період, 15 (46,9%) новонароджених для подальшого виходжування переведені у відділення постнатального догляду дитячої лікарні.

Серед 28 (38,4%) вагітних без патологічних знахідок під час УЗ-плацентометрії у 17 (60,7%) відбулись вагінальні пологи, 11 (39,3%) підлягали оперативному розродженню. Виписані додому на 5–7-у добу 33 (58,9%) дитини, 22 (39,3%) – переведені на другий етап виходжування, 1 (1,8%) новонароджений загинув у ранній неонатальний період (поліорганна недостатність на тлі глибокої недоношеності та СБП, «донор»).

Отже, отримані нами дані можуть свідчити, що порушення товщини та ступеня зрілості плаценти у вагітних з МХБА двійнями можуть впливати на перинатальні наслідки, зокрема збільшувати ризик антенатальної загибелі плодів/плода (6,7%) та неонатальної смертності (5,6%).

Патологія пуповини була виявлена у 14 (19,2%) вагітних з МХБА двійнями. Зокрема крайове та/або оболонкове відходження пуповини фіксували у 10 (71,4%) спостереженнях, у тому числі в 1 (7,1%) випадку в обох плодів. У 2 (14,3%) випадках діагностовано єдину артерію пуповини, в 1 (7,1%) випадку – тромбоз вени пуповини і в 1 (7,1%) спостереженні – передлежання судин пуповини (vasa previa). У 10 (71,4%) спостереженнях аномальне прикріплення пуповини супроводжувалось дискордантним розвитком плодів (ДРП) на тлі МГВП/ЗРП, що можна пояснити розладами плодово-плацентарної гемодинаміки внаслідок порушення внутрішньо-плацентарної гемоперфузії і, можливо, формування внутрішньо-плацентарного кола кровообігу.

Комплекс патологічних проявів, виявлений під час УЗД (поєднання полігідрамніона в одного з плодів з маловоддям іншого, ДРП понад 20%, відсутність візуалізації сечового міхура у плода-реципієнта та/або наявність великого за

об'ємом сечового міхура у плода-донора, зменшення рухової активності у меншого плода, характерні зміни при доплерометрії у плодово-плацентарних і плодових судинах, ознаки анемії у меншого плода та ін.), дозволив встановити діагноз СБП антенатально у 21 (28,8%) пацієнтки з III клінічної групи. Серед них в 11 (52,4%) діагностували I стадію СБП (за класифікацією R. Quintero et al.), у 8 (38,1%) – II стадію СБП. У 2 (9,5%) пацієток у II триместрі вагітності виявлено тяжкі форми швидко прогресуючого СБП з ознаками зростаючої секвенції мало- та багатоводдя, прогресивного погіршення доплерометричних показників в артеріях пуповини обох плодів зі зростанням пікової швидкості кровотоку у середньомозковій артерії плодів-донорів, асцити у плодів-реципієнтів. Цим вагітним було здійснено спробу лазерної коагуляції судинних анастомозів у плаценті під УЗ-навігаційним контролем у термінах 16(+5) і 18(+3) тижнів гестації, однак вагітність закінчилась передчасними пологамі у термінах 24(+2) і 25(+4) тижнів та супроводжувалась ВЗОП меншого плода (в 1 випадку) та ранньою неонатальною загибеллю більшого плода (в іншому випадку).

Під час УЗД також виявлено вищу частоту неправильно положення одного з плодів (поперечне, косе) у вагітних з МХБА двійнями – 56,2% (41 пацієнтка) випадків.

Середні фетометричні показники, отримані при УЗ-морфометрії обох плодів у вагітних III-A і III-B підгруп у термінах 22–26 тиж гестації, наведені у табл. 1.

Отже, з даних табл. 1 стає очевидним, що при МХБА двійнях, не обтяжених СБП, середні значення антропометричних параметрів обох плодів достовірно не відрізнялись. Водночас, за наявності СБП біометричні показники плода-донора були ймовірно меншими щодо плода А (цієї самої підгрупи), так і при порівнянні з аналогічними анатомічними показниками плодів у вагітних III-Б підгрупи. Це наочно підтверджує ймовірність впливу прогресуючого СБП на темпи росту плодів та збільшення ризику виникнення синдрому ЗРП і хронічного дистресу (особливо у плодів-донорів).

З перебігом гестації патологічна дискордантність МХБА близнюків із СБП зростала, що підтверджується серією подальших вимірювань, наведених у табл. 2.

Таблиця 2

Середні біометричні показники плодів у жінок III клінічної групи у термінах 32–36 тиж

Показник	III клінічна група (n=71)			
	Вагітність, ускладнена СБП (III-A), n=19		Вагітність без ознак СБП (III-B), n=52	
	Плід А	Плід Б	Плід А	Плід Б
БПД	85,3±0,02	83,1±0,03*	87,2±0,05	88,7±0,09
ДС	61,2±0,09	58,3±0,07*	63,1±0,07	62,7±0,08
ОГ	303,6±5,1	298,3±4,2	302,8±5,7	303,9±6,3
ОЖ	283±4,6	280,7±3,3	291,3±4,2	290,7±5,8

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з плодом А (підгрупа III-A).

Допплерометричні показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних III клінічної групи у термінах 22–26 тиж гестації

Показник			III клінічна група, n=73			
			Вагітність, ускладнена СБП (III-A), n=21		Вагітність без ознак СБП (III-B), n=52	
			Плід А	Плід Б	Плід А	Плід Б
Маткова артерія	СДВ	S	2,40±0,12	2,40±0,12	2,26±0,32	2,28±0,29
		D	2,81±0,10	2,81±0,10	2,29±0,18	2,31±0,23
	ІР	S	0,58±0,09	0,58±0,09	0,56±0,06	0,57±0,05
		D	0,72±0,07	0,72±0,07	0,60±0,08	0,59±0,09
	ПІ	S	0,96±0,08	0,96±0,08	0,81±0,07	0,82±0,05
		D	4,01±0,30	4,01±0,30	0,83±0,08	0,82±0,05
Артерії пуповини	СДВ		2,89±0,13	3,0±0,21	4,34±0,21	4,01±0,37
	ІР		0,63±0,02	0,70±0,04	0,63±0,05	0,75±0,07
	ПІ		1,04±0,03	1,04±0,08	1,04±0,17	1,36±0,13
Середня мозкова артерія	СДВ		2,44±0,17	1,21±0,09*	5,89±0,18	6,45±0,38
	ІР		0,60±0,03	0,31±0,05*	0,86±0,01	0,85±0,08
	ПІ		1,2±0,07	0,41±0,04*	1,84±0,16	1,82±0,12
Аорта плода	СДВ		6,59±0,23	7,14±0,31	6,41±1,01	6,39±1,05
	ІР		0,68±0,20	0,68±0,20	0,63±0,19	0,72±0,09
	ПІ		2,0±0,9	1,13±1,03	1,9±1,02	2,0±1,01

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з плодом А (підгрупа III-A) і III-B підгрупою.

Привертало увагу достовірне зниження показників та уповільнення темпів росту БПД і ДС у плодів Б з III-A підгрупи порівняно з плодами А. Показники ОГ та ОЖ також були дещо меншими, але ці відмінності у даних спостереженнях не набували достатнього рівня достовірності, що клінічно підтверджувалось формуванням асиметричної форми СЗРП у плодів Б у вагітних з III-A підгрупи. Водночас у III-B підгрупі достовірних розбіжностей антропометричних показників між плодами А і Б виявлено не було ($p > 0,05$).

У зв'язку з тим, що вагітні з монохоріальним типом плацентації входять до групи високого ризику щодо розвитку порушень плодово-плацентарної, внутрішньо-плацентарної та плодової гемодинаміки, особливо важливого значення

у таких пацієнток набуває доплерометричне оцінювання кровотоку у судинах системи мати–плацента–плоди з метою раннього виявлення дисбалансу і гемодинамічних порушень та своєчасного вирішення питання щодо термінів та методів їхнього розродження. Загальновизнано, що доплерометричне дослідження є «золотим стандартом» діагностики та антенатального спостереження МХБА двієнь з підозрою та/або наявним СБП.

З метою забезпечення комплексного підходу до вирішення поставлених у даному дослідженні завдань виконували УЗД у динаміці пацієнткам усіх клінічних груп, а також доплерометричне оцінювання показників плодово-плацентарного кровотоку у термінах 20–28 тиж гестації, під час яких

Таблиця 4

Допплерометричні показники у вагітних III клінічної групи у термінах 32–36 тиж

Показник			III клінічна група, n=71			
			Вагітність, ускладнена СБП (III-A), n=19		Вагітність без ознак СБП (III-B), n=52	
			Плід А	Плід Б	Плід А	Плід Б
Маткова артерія	СДВ	S	2,77±0,13	2,77±0,13*	1,87±0,12	1,87±0,12
		D	2,11±0,14	2,11±0,14*	1,96±0,11	1,96±0,11
	ІР	S	0,63±0,08	0,63±0,08*	0,48±0,02	0,48±0,02
		D	0,91±0,05	0,91±0,05*	0,52±0,05	0,52±0,05
	ПІ	S	0,97±0,03	0,97±0,03*	0,67±0,02	0,67±0,02
		D	1,04±0,08	1,04±0,08*	0,69±0,05	0,69±0,05
Артерії пуповини	СДВ		2,48±0,11	2,0±0,13	2,81±0,16	2,79±0,11
	ІР		0,58±0,03	0,61±0,05	0,64±0,03	0,67±0,03
	ПІ		0,69±0,03	0,17±0,07	1,06±0,04	1,02±0,04
Середня мозкова артерія	СДВ		4,48±0,12	2,84±0,13*	6,12±0,12	6,21±0,15
	ІР		0,82±0,04	0,63±0,03*	0,91±0,05	0,95±0,06
	ПІ		1,36±0,08	0,92±0,09*	1,69±0,09	1,72±0,07
Аорта плода	СДВ		6,72±0,11	6,37±0,12	6,48±0,07	6,57±0,09
	ІР		0,75±0,03	0,8±0,05	0,83±0,03	0,79±0,06
	ПІ		2,02±0,12	1,95±0,08	2,06±0,04	2,08±0,06

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з плодом А (підгрупа III-A) і III-B підгрупою.

було виявлено ознаки, встановлено та підтверджено наявність СБП у 21 (28,8%) вагітної з МХБА двійнями.

У табл. 3 наведені дані доплерометричного дослідження, виконаного у вагітних III клінічної групи.

Отже, як видно з наведених у табл. 3 даних, показники плодово-плацентарного кровотоку у вагітних з МХБА двійнями без ознак СБП у 22–26 тиж гестації суттєво не відрізнялись від нормативних референтних значень. Клінічно у цих 52 пацієнток (71,2% від загальної кількості вагітних з МХБА двійнями, які знаходились під спостереженням) не було ознак вираженої плацентарної дисфункції чи прееклампсії середнього та/або важкого ступеня, що могло би вплинути на доплерометричні показники. У 8,2% пацієнток з цієї підгрупи зафіксовані клінічні та лабораторні прояви легкої прееклампсії, а у 9,6% – помірні гемодинамічні розлади у плодово-плацентарному басейні, проте їхні доплерометричні показники суттєво не впливали на отримані середні значення.

Водночас заслуговувало на увагу значне зниження показників судинного опору у басейні середньомозкової артерії серед плодів III-A підгрупи, в той час як в 11 (52,4%) пацієнток в одного з плодів реєстрували «0»-кровотік у середньомозкової артерії, що свідчило про наявність вираженої внутрішньоутробної гіпоксії одного з близнюків у вагітних з МХБА двійнями та клінічними ознаками СБП.

Допплерометричні показники у вагітних III клінічної групи у термінах 32–36 тиж гестації наведені у табл. 4.

Аналізуючи наведені вище дані, привертало увагу зростання показників СДВ, ПІ та ІР у маткових артеріях у вагітних з МХБА двійнями, які мали клінічні та ультразвукові

прояви СБП, порівняно з аналогічними показниками у підгрупі пацієнток без проявів СБП. Також, як свідчать дані табл. 4, між III-A та III-B підгрупами існували достовірні розбіжності у показниках СДВ, ІР та ПІ у середньомозкової артерії плодів. Це свідчило про наявність гіпоксії різного ступеня тяжкості у низки плодів з III-A підгрупи. Цілком ймовірно, що виявлені зміни є підтвердженням прогресуючих зі зростанням гестаційного терміну порушень матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з МХБА двійнями та клінічними проявами СБП.

ВИСНОВКИ

1. Комплексне ультразвукове та доплерометричне оцінювання матково-плацентарно-плодового кровотоку при багатоплідній вагітності є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків.

2. Прогностично несприятливими щодо розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, пов'язаних з формуванням ЗВУР і ДРП при МХБА двійнях, є раннє виявлення зниження діастолічного компонента кровотоку, достовірне зростання показників СДВ, ПІ та ІР в артеріях пуповини та аорті плодів у динаміці II і III триместрів ($p < 0,05$).

Поєднання значного підвищення периферійного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляються порушеннями гемодинамічних показників у середньомозкової артерії плодів, є характерним у разі розвитку СБП у плодів з МХБА двійнь.

Відомості про автора

Ткаченко Андрій Володимирович – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: perinatolog@gmail.com

Information about the author

Tkachenko Andrii Volodymyrovych – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education MH of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str; tel.: (067) 721-96-19. E-mail: perinatolog@gmail.com

Сведения об авторе

Ткаченко Андрей Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: perinatolog@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency / [Ting Y. H., Lao T. T., Law L. W., Annie Hui S. Y.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 8. – P. 153–158.
2. Barrett J.F. Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy / J.F. Barrett, M.E. Hannah, E.K. Hutton et al. // N. Engl. J. Med. 2013; 369 (14) : 1295–305.
3. Catalano LN, Villar Diaz M, Viquez Guzmán M, Negron I, Rivera Rosa E. Pregnancy outcomes and successful rate of nifedipine therapeutic protocol implementation in a hospital of San Juan. Bol Asoc Med P R. 2013; 105 (3): 13–6.
4. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery / [Heath V. C., Southall T. R., Souka A. P., Elisseou A.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2008. – № 12. – P. 312–317.
5. Conde-Agudelo A., Romero R., Hassan S.S., and Yeo L.: Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. – 2010; 203: pp. 128.e1128.e12
6. Corsello G. The world of twins: an update / G. Corsello, E. Piro // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2010. – 23 (Suppl. 3). – P. 59–62.
7. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD003927.
8. Eatman D., Layas M.F., Bayorh M.A. Eplerenon suppresses salt* induced vascular endothelial growth factor expression in kidney // Kidney Blood Press. Res. – 2010. – Vol. 33. – P. 167–173.
9. Fuchs F, Audibert F, Senat MV. Progesterone and preterm delivery: back to the future? Gynecol Obstet Fertil. 2014; 42 (2): 112–22.
10. Hibbard J. U. Cervical Length at 16–22 weeks' gestation and risk for preterm delivery / J. U. Hibbard, M. Tart, A. H. Moawad // Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol. 96, № 6. – P. 972–978.
11. Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. J Obstet Gynaecol. 2014; 34 (4): 322–5.
12. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a metaanalysis. JAMA. 2010; 304 (9): 992–1000.
13. Lewi L, Lewi P, Diemert A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monocho-
14. Louise C. Kenny, Michael A. Black, Lucilla Poston, Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study/ Hypertension. 2014. P.644-652.
15. M. Goya, M. de la Calle, L. Pratcorona, C. Merced, and L. Cabero.: Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEPTwins). American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2016-02-01, Volume 214, Issue 2, P. 145-152.
16. MacGillivray I. Epidemiology of twin pregnancy. Semin. Perinatol. – 2009. – 10. P. 4–8.

Статья поступила в редакцию 21.12.2020